



Doctoral Thesis

Associative learning and its dopaminergic modulation in neuropsychiatric disorders

Author(s):

Orosz, Ariane T.

Publication Date:

2009

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005933646> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No: 18450

**ASSOCIATIVE LEARNING AND ITS DOPAMINERGIC MODULATION
IN NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS**

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

ARIANE TÜNDE OROSZ

Dipl. Natw. ETH, Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zürich

September 27, 1980

citizen of

Zürich, Switzerland

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Joram Feldon, examiner

PD Dr. med Katja Cattapan-Ludewig, co-examiner

Prof. Dr. med David Wolfer, co-examiner

Prof. Dr. Manfred Schedlowski, co-examiner

2009

SUMMARY

Associative learning, such as classical conditioning, is normally retarded if the to-be-associated stimuli have previously been experienced as inconsequential and uncorrelated from each other. This translational phenomenon is called learned irrelevance (Llrr). Llrr is thought to index the ability to selectively attend to relevant perceptual stimuli, while ignoring irrelevant ones. Deficits in this form of selective attention are regarded as one of the core features of schizophrenia. Consistently, Llrr and related phenomena were found to be disrupted in schizophrenia patients. It is important to note that compared to normal individuals Llrr-deficient patients learn faster about irrelevant stimuli as they are not able to ignore them. Llrr is thought to be sensitive to manipulation of the neurotransmitter dopamine, which is supported by findings that the dopamine releasing drug amphetamine readily disrupts Llrr. Moreover, acute schizophrenia is hypothesized to be associated with increased dopamine neurotransmission in the mesolimbic dopamine system.

The first objective of the present thesis was to investigate whether Llrr disruption represents a genetically determined trait marker (endophenotype) of schizophrenia. For this purpose, particular groups along the schizophrenia continuum were measured employing a recently developed Llrr paradigm. This advantageous paradigm is based on a computerized visual target detecting task, which is simple, short and continuous and therefore applicable to patient groups. First-episode schizophrenia patients being at the breakout of the disorder were tested on two occasions: First, when they were completely drug-naïve and second, when they have been treated with antipsychotic drugs (dopamine receptor blockers) for a minimum of three weeks (chapter 2). Furthermore, asymptomatic first-degree relatives of schizophrenia patients and individuals showing prodromal signs of schizophrenia (ultra-high-risk group (UHR)) were measured (chapter 3). First-degree relatives are regarded to be susceptible for developing schizophrenia based on a genetic contribution, whilst the prodromal patients were classified to be at risk because they display attenuated positive (psychotic) symptoms of schizophrenia. The studies revealed Llrr disruption in the first-episode schizophrenia patients regardless of antipsychotic treatment as well as in the healthy first-degree relatives, but not in the UHR patients. These findings led to the conclusion that an Llrr deficit might be an endophenotype of schizophrenia.

The second objective of this thesis was to investigate whether Llrr deficits are specific to schizophrenia or whether Llrr is also deficient in other neuropsychiatric disorders. In a series of experiments (chapters 4 and 5) Llrr was investigated in a selection of disorders, the pathophysiology of which also involves dysbalanced dopamine neurotransmission. These were Parkinson's disease (PD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), obsessive-compulsive disorder (OCD) and depression. The studies demonstrated abnormal Llrr in patients with PD, ADHD and depressed patients. In contrast, OCD patients demonstrated normal Llrr. It was reasoned that anomalous Llrr expression may not be specific to schizophrenia but is also present in other pathologies characterized by impaired selective attention.

ZUSAMMENFASSUNG

Assoziatives Lernen (z.B. Pavlowsche Konditionierung) ist normalerweise vermindert, wenn die zu assoziierenden Reize zuvor als unbedeutend und als unabhängig von einander erfahren wurden. Dieses translationale Phänomen wird "Learned Irrelevance" (Llrr) genannt und wiedergibt die Fähigkeit, relevante Reize selektiv wahrzunehmen und gleichzeitig irrelevante Information zu ignorieren. Defizite in dieser Form der selektiven Aufmerksamkeit gelten als eines der Hauptmerkmale der Schizophrenie. Tatsächlich zeigen schizophrene Patienten defizitäres Llrr, welches als unvermindertes Lernen von Assoziationen zwischen als unwichtig wahrgenommenen Reizen zum Ausdruck kommt. Es wird angenommen, dass Llrr durch den neuronalen Botenstoff Dopamin beeinflusst wird. Zum Beispiel führt die Verabreichung der Droge Amphetamin, die eine gesteigerte Dopaminausschüttung bewirkt, zur Aufhebung des Llrr-Effekts. Akute Schizophrenie wird ebenfalls auf eine erhöhte Dopaminaktivität im mesolimbischen System zurückgeführt.

Als erstes Ziel der vorliegenden Dissertation sollte untersucht werden, ob defizitäres Llrr einen genetisch determinierten Endophänotyp der Schizophrenie darstellen könnte. Zu diesem Zweck wurden ausgewählte Kohorten entlang des Schizophrenie-Kontinuums mit einem neu entwickelten Llrr-Paradigma getestet. Dieses Testparadigma basiert auf einer computergestützten visuellen Zeichenerkennungsaufgabe, welche einfach, kurz und ohne Unterbruch durchzuführen ist. Deshalb ist der Test auch geeignet für die Testung von pathologischen Gruppen. Patienten mit einer schizophrenen Erstpsychose (Kapitel 2) wurden zweimal getestet: das erste Mal in Medikamenten-naiven Zustand und ein zweites Mal nach dreiwöchiger Therapie mit Antipsychotika (Dopaminrezeptor-Blocker). Ausserdem wurden symptomfreie Verwandte ersten Grades von Schizophreniekranken sowie Personen, die schizophrene Prodromalsymptomatik aufweisen (ultra-high-risk (UHR) Gruppe), getestet (Kapitel 3). Verwandten ersten Grades wird aufgrund genetischer Veranlagung eine erhöhte Anfälligkeit, an Schizophrenie zu erkranken, zugesprochen. UHR-Patienten hingegen wurden als Risikogruppe definiert, weil sie abgeschwächte positive (psychotische) Symptome aufweisen. Die Studien zeigten, dass erstpsychotische Schizophreniepatienten in beiden Testsessionen defizitäres Llrr aufwiesen, d.h. auch nachdem sie mit Antipsychotika behandelt wurden. Eine Llrr-Störung wurde ebenfalls in den Verwandten ersten Grades gezeigt. UHR-Patienten jedoch zeigten keine Verminderung des Llrr-Effekts. Diese Resultate weisen darauf hin, dass ein Llrr-Defizit als Endophänotyp der Schizophrenie dienen könnte.

Das zweite Ziel dieser Dissertation war es zu ermitteln, ob ein Llrr-Defizit spezifisch für die Schizophrenie ist oder ob es auch in anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen nachweisbar ist. In einer Reihe von Experimenten (Kapitel 4 und 5) wurde der Llrr-Effekt in Erkrankungen untersucht, deren Pathophysiologie auch von einem Dopamin-Ungleichgewicht betroffen ist, wie z.B. Parkinsonsche Krankheit, Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS), Zwangstörung und Depression. Tatsächlich zeigten Patienten mit Parkinson, ADHS sowie depressive Patienten Llrr-Defizite. In Zwangspatienten hingegen wurde intaktes Llrr gemessen. Die Schlussfolgerung aus diesen Beobachtungen

ist, dass vermindertes Llrr scheinbar nicht spezifisch für die Schizophrenie ist, sondern auch in anderen Erkrankungen, die mit Störungen in der selektiven Aufmerksamkeit einhergehen, vorzufinden ist.